

Yenidoğanda Konjenital Arteriyel Tromboz: Olgu Sunumu

Congenital Arterial Thrombosis in Newborn: a Case Report

Özmert M. A. Özdemir¹, İlknur Kılıç¹, Kazım Küçüktaşçı¹, Dolunay Gürses¹, Abdullah Karaca¹, Murat Oto², Gökhan Ozan Çetin³, Vildan Caner³

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Turkey

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Denizli, Turkey

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Denizli, Turkey

ÖZET

Yenidoğanda tromboz mortaliteye ve/veya ağır morbiditeye neden olabilen ciddi bir durumdur. Yenidoğan trombozunun en sık nedeni kateterler olmakla birlikte, spontan gelişen olgular da görülebilmektedir. Arteriyel tromboz çok nadir görülür ve yenidoğandaki trombotik olayların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Genetik protrombotik risk faktörleri yenidoğanda tromboz oluşumunu etkilemektedir. Bu yazıda, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T ve A1298C polimorfizmi heterozigotluğu ile ilişkilendirilen sol brakial, radial ve ulnar arter trombozu saptanan bir yenidoğan olgusu sunuldu. Plazma homosistein düzeyi ve diğer protrombotik komponentleri normaldi. Standart heparin, aspirin, vitamin B12, B6 ve folik asit tedavileri başlanan olguda sol kol, kapiller dolaşımı alınmadığı için omuzdan ampute edildi. Plazma homosistein düzeyleri normal saptansa da konjenital arteriyel trombozlu yenidoğanlarda MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmi araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Konjenital arteriyel tromboz, metilen tetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi

Geliş tarihi: 20.08.2009

Kabul tarihi: 28.10.2009

ABSTRACT

Neonatal thrombosis is a serious event that can cause mortality or severe morbidity. Although catheters are the most common cause of neonatal thrombosis, spontaneous events can also occur. Arterial thrombosis is very rare and accounts for approximately half of all thrombotic events in neonates. Genetic prothrombotic risk factors may affect the occurrence of neonatal thrombosis. In this report, a case of left brachial, radial, and ulnar arterial thrombosis associated with methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T and A1298C polymorphism heterozygosity is presented. Plasma homocysteine level and other prothrombotic components were normal. Standard heparin, aspirin, vitamin B12, B6 and folic acid were initiated for treatment. However, the left arm of the patient was amputated at the shoulder because its capillary stream could not be observed. We suggest that MTHFR gene C677T and A1298C polymorphism heterozygosity might be investigated in neonates with congenital arterial thrombosis in spite of normal serum homocysteine levels.

Key Words: Congenital arterial thrombosis, methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism

Received: 20.08.2009

Accepted: 28.10.2009

Giriş

Tromboembolizm, en sık yenidoğan döneminde görülmekle birlikte, pubertede ikinci en yüksek sıklığına ulaşır. Asfiksi, maternal diyabet, polistemi, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), dehidratasyon, kardiyak malformasyon edinsel, protein C ve S eksikliği, antifosfolipit antikorlar, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T polimorfizmi, heterozigot faktör-5 G1691A mutasyonu, heterozigot protrombin G20210A varyantı ve artmış lipoprotein A konsantrasyonu tromboembolizmde konjenital risk faktörleridir (1, 2). Bunlardan MTHFR genindeki C677T polimorfizmi, azalmış enzim aktivitesi ve yaklaşık %25 artmış plazma homosistein düzeyiyle ilişkili iken, A1298C polimorfizminin ancak C677T varyantı ile birlikteliğinde homosistein düzeyinin yüksek olabileceği belirtilmektedir (3-5).

Bu makalede, konjenital sol kol trombozu etiyolojisinde MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmi heterozigotluğu saptanan, ancak homosistein düzeyi normal bulunan bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Zamanında sezaryen ile ikinci gebelikten 3500 gr doğan erkek bebek, doğduktan hemen sonra sol kolda saptanan nekroz nedeniyle postnatal ikinci günde hastanemize getirildi. Doğar doğmaz ağlayan, resusitasyon ihtiyacı olmayan olgunun prenatal öyküsünde özellik yoktu. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan olgunun muayenesinde sol kol omuzdan itibaren ödemli, siyanoze, nekrotik görünümde, soğuk ve hareketsizdi. Ağırlı uyarana yanıtı olmayan, periferik nabızları alınmayan kolda kapiller dolum zamanı 3 saniye (sn) idi. Diğer sistem muayene bulguları olağandı (Resim 1). Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında beyaz küre: 13300 K/μL, hemoglobin: 15 gr/dL, trombosit: 114000 K/μL, hematokrit: %46.5 olan olgunun periferik yaymasında %64 parçalı lökosit hakimiyeti ve her sahada 7-8 trombosit saptanırken hemoliz bulgusu yoktu. Biyokimyasal tetkiklerinden C-reaktif protein (CRP): 1.6 mg/dL, Ca: 5.7 mg/dL, laktat dehidrogenaz: 1402 U/L (290-775), kreatin kinaz: 2760 U/L (10-200) iken diğer tetkikleri normaldi. Konjenital tromboz düşünülen olguda

Bu olgu sunumu, 27-30 Nisan 2009'da İzmir Çeşme Sheraton Otel'de yapılan 17. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-17)'nde poster olarak sunulmuştur.

Address for Correspondence: Dr. Kazım Küçüktaşçı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Turkey

Phone: +90 258 444 07 28 E-mail: drkkucuktasci@gmail.com

protrombin zamanı (PT): 12.1 sn (10.1-15.9), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 25.9 sn (31.3-54.5), *international normalized ratio* (INR): 1.0 (0.53-1.62), protein C aktivitesi: %43 (%15-140), protein S aktivitesi: %72 (%15-160), antitrombin-3: %105 (%35-125), faktör 8: %146 (%70-150), faktör 9: %84 (%60-140), aktive protein-C rezistansı: 0,8 (normal oran: >0.65), homosistein: 6.90 mmol/L (<8), antifosfolipit antikorları (-), vitamin B12: 350 pg/ml (193-982), folik asit: 16.5 ng/ml (3-17) iken, faktör-5 leiden ve protrombin G20210A mutasyonu saptanmadı. MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmi heterozigot olarak pozitif saptandı. Sol üst ekstremité renkli doppler ultrasonografi (USG)'de brakial arter düzeyinde, radial ve ulnar arterlerde düşük dirençli akım ve tıkanıklık saptanırken, venöz yapılar açık olarak izlendi. Renal renkli doppler USG'de her iki renal ven normaldi. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'de sağ lateral ventrikül korpus kallosum komşuluğunda milimetrik boyutta fokal kanama odağı, ekokardiyografide 4 mm'lik patent foramen ovale saptandı. Standart heparin 50 Ü/kg intravenöz (iv) bolus verildikten sonra 50 Ü/kg/saat dozunda iv infüzyona (aPTT takibine göre) geçildi ve olguya asetil salisilik asit (ASA) 5 mg/kg/gün dozunda oral başlandı. Trombolitik tedavi kraniyal BT'de fokal kanama odağı saptanması nedeniyle verilmedi. Hipokalsemi nedeniyle Ca glukonat 1 cc/kg/doz iv 4 dozda, kolda açık yara olması nedeniyle, rutin kültürleri alınarak ampicilin ve netilmisin iv uygun dozda başlandı. Antibiyoterapinin ikinci gününde enfeksiyon belirtilerinde artış olması nedeniyle verilen antibiyotikler teikoplanin ve sefotaksim ile değiştirildi. Ortopedi bölümü ile konsülte edilen olguya, ön kol ve el arasındaki gerginlik nedeniyle ilgili bölüm tarafından fasiyotomi işlemi uygulandı. İşlem sonrasında brakial arterde pulsasyon alınamaması üzerine kalp damar cerrahisi bölümü tarafından sol brakial artere girilerek proksimal ve distale papaverin, heparin ve serum fizyolojik verildikten sonra arterlerin kısmen genişlediği, ancak kapiller dolaşımın olmadığı belirlendi. Heparin infüzyonuna ve ASA tedavisine devam edilmesine rağmen postoperatif birinci günde, sol el kapiller dolaşımı hala alınamayan olguda sol kol ampute edildi (Resim 2). Vitamin B6, B12 ve folik asit tedavisi başlanan olguda antibiyoterapi 21. günde, CRP negatifliği ve rutin kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle kesildi ve olgu postnatal 26. günde taburcu edildi.

Tartışma

Çocukluk çağında özellikle yenidoğanlar, tromboembolik komplikasyonlar için en büyük riske sahiptir. Semptomatik neonatal tromboembolik hastalık insidansı 0.51/10000'dir. Vasküler hasar insidansı yaşamın ilk yılından sonra anlamlı olarak azalmakla birlikte, puberte döneminde ikinci en yüksek sıklığına ulaşır (1, 2). Semptomatik tromboz erişkinde %40 oranında görülürken, çocukluk çağında %5'ten azdır (6). Yenidoğanlarda tromboembolik hastalığın %90'ı arteriyel veya venöz damar yolu kateterizasyonu ile ilişkilidir (2). Neonatal arteriyel trombozun çoğu postnatal dönemde görülmesine rağmen nadiren ekstremité gangreni şeklinde intrauterin dönemde, doğuştan da görülebilir (7). Doğum sonrası sol kolda nekroz saptanan olgumuzda tanı postnatal dönemde konuldu.

In vivo ve *in vitro* çalışmalar yenidoğan ve erişkinler arasında hemostatik sistem bileşenlerinin farklı olduğunu göster-



Resim 1. Sol kolun omuzdan itibaren ödemli, siyanoze, nekrotik görünümü



Resim 2. Sol kolun amputasyon sonrası görünümü

miştir. Yenidoğanda vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin plazma konsantrasyonu, temas faktörleri (faktör 11, 12 ve prekallikrein) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen düzeyi nedeniyle erişkin değerlerinin yaklaşık %50'si kadardır. Yenidoğanlarda trombosit fonksiyonu, trombin oluşturma kapasitesi, protein C ve S düzeyi büyük çocuk ve erişkinlere kıyasla göreceli olarak daha düşüktür (1, 2, 6).

Tromboembolizm için risk faktörleri asfiksi, maternal diyabet, polistemi, sepsis, NEK, akut respiratuar distres sendromu, ekstrakorporal membran oksijenasyonu, kötü kardiyak debi, dehidratasyon, kardiyak malformasyon, konjenital nefrotik sendrom, neonatal hemolitik üremik sendrom, protein C ve S eksikliği, antifosfolipit ve antikardiyolipin antikorlar, hiperhomosisteinemi, MTHFR C677T polimorfizmi, heterozigot faktör-5 G1691A mutasyonu, heterozigot protrombin G20210A varyantı ve artmış lipoprotein A konsantrasyonudur (1, 2). Pozitif aile öyküsü, erken yaşta tromboembolizm atağı, tek-rarlayan hastalık, çoklu veya olağan olmayan bölgelerde tromboembolizm özelliklerine sahip hastalarda konjenital trombofiliden söz edilmektedir (8). Asfiktik doğum, maternal diyabet ve pozitif aile öyküsü olmayan olgumuzun hematokrit değeri %46.5 idi. Klinik takip ve laboratuvar incelemelerinde dehid-

ratasyon, sepsis, NEK, akut respiratuar sendrom, konjenital nefrotik sendrom ve hemolitik üremik sendrom saptanmadı. Ekokardiyografide patent foramen ovale dışında bir anomali saptanmazken, ejeksiyon fraksiyonu normaldi. Konjenital risk faktörleri için gönderilen serum protein C ve S, antifosfolipid antikorları, homosistein düzeyi ve pıhtılaşma faktörleri normal bulundu. Faktör-5 leiden ve protrombin G20210A mutasyonu saptanmazken, MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmi heterozigotluğu saptandı.

Artmış homosistein düzeyi folik asit, vitamin B6 ve B12 düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır. MTHFR enzimi, normal fonksiyonu için vitamin B6 ve B12'ye kofaktör olarak ihtiyaç duyan, homosistein metabolizmasında rol oynayan kritik bir enzimdir (7). MTHFR genindeki C677T polimorfizmi, azalmış enzim aktivitesi ve %25 artmış plazma homosistein düzeyiyle ilişkilidir (3, 4). MTHFR geninde A1298C polimorfizmi, tek başına plazma homosistein düzeyini anlamlı olarak etkilemezken, C677T varyantı ile birlikteliğinde homosistein düzeyini arttırabilir (5). Bir çalışmada asemptomatik yenidoğanlarda, MTHFR C677T geninde homozigot ve heterozigot mutasyon prevalansının %5.3-36.2 olduğu rapor edilmiştir (9). Literatürde hafif düzeyde homosistein yüksekliğiyle beraber heterozigot MTHFR C677T gen mutasyonu ile ilişkili, intrauterin dönemde sağ bacakta iliofemoral arter trombozu saptanan bir olgu yayınlanmıştır (7). Sunulan olgumuzda ise MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizm heterozigotluğu saptanırken, serum homosistein düzeyi normal bulunmuştur.

Yenidoğanlarda en sık görülen trombüs bölgeleri renal, portal, hepatik, mezenterik, kaval, serebral, pulmoner ven ile renal arter, aorta ve ekstremita arterleridir (1). Renal renkli doppler USG'de her iki renal ven normal izlendi. Umbilikal kateter kullanılmadığı ve omfalit öyküsü olmadığı için portal ven trombozu düşünülmeydi. Damarsal kateterizasyon öyküsü olmayan olgumuzda tromboz bölgesi, nadir görülen sol üst ekstremita arter düzeyinde saptanırken, venöz yapılar açık izlendi.

Arteriyel tromboz, yenidoğanlardaki trombotik olayların yaklaşık yarısında görülürken, olguların neredeyse tamamı kardiyak kateterizasyon sırasında kullanılan femoral, umbilikal ve periferik arter kateterizasyonuna bağlı gelişen iyatrojenik komplikasyonlar şeklindedir (10). Ekstremitelerin arteriyel trombozu; ekstremita nabızlarının zayıf veya hiç alınamaması, solukluk, soğukluk, periferik dolaşım ve cilt sıcaklığının azalması şeklinde görülür (1). Anjiyografi erişkin ve büyük çocuklarda tanı için altın standarttır, ancak rutinde nadir kullanılmaktadır. Non-invaziv bir teknik olan doppler USG, klinik olarak şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak için sıklıkla kullanılmaktadır (2). Vasküler kateterizasyon öyküsü olmayan, sol kol omuzdan itibaren ödemli, siyanoze, nekrotik görünümde, soğuk, hareket-siz ve periferik nabızları alınamayan olgumuzda yapılan sol üst ekstremita arteriyel renkli doppler USG'de brakial arter düzeyinde, radial ve ulnar arterlerde düşük dirençli akım saptandı.

Çocuklarda akut tromboembolizm tedavisinde trombolitik ajanlar, standart ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Ayrıca tekrar trombüs oluşumu ve trombüsün daha fazla büyümesini önlemek için tıkanmış damarın rekanalizasyonu sağlanmalıdır (11). Cerrahi trombektomi ise çocuklarda bazı durumlar dışında nadiren uygulanmaktadır (1).

Trombolitik tedavide en sık kullanılan ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA)'dır. Doku plazminojen aktivatörü, yenidoğanlarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır. İzlemde kullanılabilecek en yardımcı tetkik fibrinogen düzeyidir. Hastaların %68'inde kanama görülmekle birlikte, %39'unda transfüzyon ihtiyacı gelişmektedir. Trombolitik ilaç kullanımı için kontrendike durumlar inme öyküsü, geçici iskemik atak, nörolojik hastalıklar ve hipertansiyondur (2, 8). Trombolitik tedavi, kraniyal BT'de fokal kanama odağı saptanması nedeniyle olgumuza verilemedi.

Antikoagülan tedavide kullanılan fraksiyone olmayan heparinin terapötik dozu aPTT ile değerlendirilirken, bolus dozu 75-100 Ü/kg, idame doz yaşı bağımlı olarak 2 ay-1 yaş arasında 28 Ü/kg/saat, 1 yaş üzerinde 20 Ü/kg/saat, daha büyük çocuklar için 18 Ü/kg/saattir. Kanama, heparinin indüklediği trombositopeni ve osteoporozis önemli yan etkileridir (8). Yenidoğanlarda sık kullanılan, enoxaparin ve reviparin gibi düşük moleküler ağırlıklı heparinler ise daha kolay izlem, subkutan uygulanabilirliği, daha az kanama ve osteopeni yapması fraksiyone olmayan heparine avantajları olup, terapötik dozu anti-faktör 10a ile belirlenir. Oral bir antikoagülan olan warfarinin başlangıç dozu 0.2 mg/kg olup, terapötik etki INR'ye göre (hedef INR 2-3) ayarlanır. Yan etkileri kanama, trakeal kalsifikasyon, saç kaybı ve kemik dansitesinde azalmadır (2). Antitrombosit ajan olarak çocuklarda en sık aspirin kullanılmakta ve düşük dozda (1-5 mg/kg/gün) önerilmektedir. Dipiridamol, klopidoğrel, tiklopidin, abciximab, eptifibatide ve tirofiban ise diğer antitrombosit ilaçlardır (8). Olgumuza standart heparin 50 Ü/kg iv bolus verildikten sonra 50 Ü/kg/saat dozunda iv infüzyona (aPTT takibine göre dozu ayarlandı) geçildi ve ASA 5 mg/kg/gün oral verildi. Medikal tedaviye yanıt alınamayan ve sol el kapiller dolaşımı tamamen kaybolan olguda, sol kola omuzdan amputasyon uygulandı.

Sonuç olarak, yenidoğan trombozları spontan olabileceği gibi sıklıkla altta yatan ve bilinen bir nedenden dolayı gelişebilmektedir. Olgularda normal homosistein düzeyi saptansa bile, bilinen nedenlerden birisi olan MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizm heterozigotluğu birlikteliğinin konjenital arteriyel tromboza neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2003;29:227-34.
2. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. Blood Rev 2004;18:75-84. [CrossRef]
3. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111-3. [CrossRef]
4. Brattstrom L, Wileken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. Circulation 1998;98:2520-6.
5. Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen Z, Curtis Ellison R, et al. The 1298A→C polymorphism in methylenetetrahydro-

- drofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis* 2001;156:409-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74:415-25. [\[CrossRef\]](#)
 7. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, Atac FB, Gurakan B, Ozbek N. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:495-8. [\[CrossRef\]](#)
 8. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:887-968. [\[CrossRef\]](#)
 9. Couto FD, Adorno EV, Menezes JF, Moura Neto JP, Rego MA, Reis MG, et al. C677T polymorphism of the MTHFR gene and variant hemoglobins: a study in newborns from Salvador, Bahia, Brazil. *Cad Saude Publica* 2004;20:529-33. [\[CrossRef\]](#)
 10. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:358-74. [\[CrossRef\]](#)
 11. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998;132:575-88. [\[CrossRef\]](#)